

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2015;54(2):172-180
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

입원 치료 중인 조현병 환자의 비만도와 정신병리

계요정신건강병원 정신건강의학과

송명선 · 함 응 · 박성용 · 홍계현 · 백인호

Obesity and Psychopathology of Inpatients with Schizophrenia

Myung-Seon Song, MD, Woong Hahm, MD, Seong-Yong Park, MD,
Kye-Hyen Hong, MD, and In-Ho Paik, MD

Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea

Objectives The aims of this study were to examine the relationship between obesity and psychopathology of inpatients with schizophrenia.

Methods Eighty four inpatients with schizophrenia and 81 control subjects were recruited. Height and weight were measured for calculation of body mass index (BMI). Symptom severity scales [Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Psychiatric Rating Scale] and Global Assessment of Functioning Scale (GAF) were conducted in all patients. Comorbid medical conditions, years of education, smoking status, age of onset, duration of illness, and medication history were collected.

Results Patients with schizophrenia had significantly higher BMI and ratio of obesity than control subjects. Among patients, obese patients scored lower on symptom severity scales and better on functional assessment than not obese patients. Multiple regression analysis revealed an association of late onset and being obese with lower PANSS total score and better GAF score in patients. Late onset and being female were inversely related with negative symptom score. The type and dose of antipsychotics showed no association with obesity.

Conclusion The results of this study indicate that patients with schizophrenia are likely to be more obese. Some characteristics of patients with less severe psychopathology, such as late onset, being obese, were coincident with the result of previous studies. In addition, the result showing that the heavier the weight of patients, the lower severity of symptoms was repeatedly reported in previous studies. The type and dose of antipsychotics were not associated with obesity. These results prompt further investigation of the relationship among schizophrenia, antipsychotics, and weight gain.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2015;54(2):172-180

KEY WORDS Schizophrenia · Obesity · Psychopathology · Severity.

Received February 2, 2015
Revised February 24, 2015
Accepted March 11, 2015

Address for correspondence
In-Ho Paik, MD
Department of Psychiatry,
Keyo Hospital,
15 Ojeon-ro,
Uiwang 437-020, Korea
Tel +82-31-455-3333
Fax +82-31-452-4110
E-mail nppih@catholic.ac.kr

서 론

조현병 환자들은 일반 인구 집단에 비해 비만도가 높은 것으로 알려져 있으며,^{1,2)} 비만은 정도에 따라 복부비만, 고혈압, 이상지질혈증이나 내당능장애 등과 같은 대사증후군으로 발전하게 된다.³⁾ 대사증후군은 치료 경과에 따라 비만의 정도가 심해지고 인슐린 저항 등의 위험이 공존하게 되면, 관상동맥질환 및 당뇨병 등의 유병 위험이 높아지고 더 나아가 높은 사망률과 연관이 된다.^{4,5)}

정신질환 환자들에서 보고된 대사증후군 유병률은 일반 인구집단에 비해 2~3배 높게 나타나며, 조현병⁶⁻⁸⁾이나 양극성장애,⁹⁾ 우울장애¹⁰⁾ 환자들에서 유사한 유병률이 보고되고

있다. 이러한 비만과 대사증후군의 발병은 항정신병약물을 위시한 항정신성 약물의 효과,¹¹⁾ 정신질환의 유발요인으로 간주되는 유전이나 체질과 같은 생물학적 요소,¹²⁾ 정신증상의 심각도와 그에 따른 건강하지 못한 식생활과 생활습관^{13,14)} 등과 연관되는 것으로 보고되고 있다. 조현병 환자에서 항정신병약물인 clozapine, olanzapine 등의 비정형항정신병약물들이 체중증가, 당과 지질대사 이상에 뚜렷한 요인으로 작용을 하는 것으로 보고되고 있다.^{15,16)} 또한, Yang 등¹⁷⁾은 비만과 연관된 Ghrelin 유전자 다형성(polymorphism)과 조현병의 증상 발현, 항정신병약물 치료반응이 연관되어 있다는 연구 결과를 발표하였다. 또, 항우울제, 기분조절제 등도 대부분 체중과 대사증후군의 발병에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ 한편,

Subramaniam 등²⁾은 저체중인 환자들이 정신병리가 더 심하다는 연구 결과를 보고하였고, 항정신병약물 투약시 체중 증가가 큰 환자들이 정신병리의 호전 폭이 더 크다는 연구 결과들이 있다.¹⁹⁻²⁵⁾

이러한 앞서의 연구들을 근간으로 저자들은 입원 중인 조현병 환자들을 대상으로 첫째, 조현병 환자들이 일반 인구에 비해 비만인 비율이 높은지를 살펴보고, 둘째, 비만의 정도에 따라 환자의 정신병리적 특성과 중증도가 양성 증상, 음성 증상 및 개별 증상 측면에서 차이가 있는지를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법

대 상

본 연구는 2014년 7월부터 9월까지 계요병원에 입원해 있는 환자 중 정신질환 진단 및 통계편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition)²⁶⁾에 근거하여 2명 이상의 정신건강의학과 의사가 조현병으로 진단한 환자를 대상으로 이루어졌다. 조현병으로 진단 받은 환자 중에서 기질성 정신장애나 신경과적 장애, 정신 지체, 경련성 뇌 질환이나 뇌 손상 병력, 알콜 및 물질 중독의 병력이 있는 환자는 배제하였다. 대상 환자들에게 연구의 목적과 방법에 대해 사전에 충분히 설명하고 연구 참여에 관한 동의서를 작성한 후 연구를 시행하였으며, 최종적으로 연구에 참여한 환자는 84명이었다.

대조군으로는 2014년 7월부터 9월까지 계요병원에 근무 중인 18~65세 자원자를 사용하였으며, 기질성 정신장애나 신경과적 장애, 정신 지체, 경련성 뇌 질환이나 뇌 손상 병력, 알콜 및 물질 중독의 병력이 있는 경우와 본인 및 직계 가족 중 정신질환의 과거력이 있는 경우는 배제하였다. 본 연구는 계요병원 임상시험심사위원회의 심사 후 허가를 받아 진행되었다.

평가 내용 및 도구

비만도를 측정하기 위해 체질량 지수(body mass index, 이하 BMI)를 사용하였다. BMI(kg/m²)는 환자의 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누는 것으로 비만 판정의 기준인 체지방량과의 상관관계수가 0.7~0.8로 체지방량을 잘 반영하므로 성인기 비만 판정에 유용한 것으로 알려져 있다. 대한비만학회에서는 BMI가 18.5 미만인 경우 저체중, 18.5~22.9인 경우 정상 체중, 23.0~24.9인 경우 과체중, 25.0 이상인 경우 비만으로 정의하고 있다.²⁷⁾ 본 연구에서는 저체중, 정상, 비만의 3가지 군으로 나누었으나, 측정 결과 저체중에 해당하는 인원이

환자군 전체 84명 중 4명, 대조군 전체 81명 중 6명에 불과해 비만이 아닌 경우와 비만인 2가지 군으로 나누어 분석했다.

환자군, 대조군 모두 동일한 디지털 체중계와 간이 신장 측정계를 사용하여 숙련된 간호사 2인이 가벼운 겹옷 차림을 한 피험자들의 키(cm), 체중(kg)을 측정하였다. 대조군은 학력, 흡연 여부, 정신질환의 과거력/가족력, 배제 질환 병력에 대한 설문지를 자가 작성하였다. 환자군의 경우 2명 이상의 정신건강의학과 의사가 환자와의 면담과 의무기록을 참조하여 학력, 흡연 여부, 당뇨와 고혈압 유병 여부, 배제 질환 병력에 대한 자료를 수집하였고, 임상적 증상의 심각도에 대해서는 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS)²⁸⁾와 단순 정신과적 평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale, 이하 BPRS),²⁹⁾ 전반적인 기능 평가 척도(Global Assessment of Functioning Scale, 이하 GAF)³⁰⁾ 평가를 시행하였다. 환자군이 투약 중인 약물과 공복 혈당, 총콜레스테롤 수치는 의무기록을 통해 수집하였다. 투약 중인 약물에 따른 비만도의 차이가 있는지 보기 위해 비정형항정신병약물 중에서 체중 증가가 큰 것으로 알려진 olanzapine, clozapine 투약군과 그렇지 않은 군으로 분류하였다. 항정신병약물의 용량은 chlorpromazine 등가 용량으로 환산하였다.³¹⁻³³⁾

통계분석

통계분석에는 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) 18.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 나이, 성별, 교육 기간 등의 인구사회학적 특성을 비교하기 위해 연속변수에 대해서는 t-test, 범주형 변수에 대해서는 chi-square test를 시행하였다. 집단 간 BMI, 체중 분포(비만이 아닌 사람과 비만인 사람의 비율) 비교에는 각각 t-test와 chi-square test를 시행하였고, 나이, 교육 기간 등을 보정하기 위해 analysis of covariance(이하 ANCOVA)와 logistic regression을 사용하였다. Multiple regression이 임상적 특성과 비만 여부가 정신병리의 중증도를 예측할 수 있는지 보기 위해 사용되었다. 환자군에서 비만 여부에 따라 각종 척도의 점수 차이가 있는지 보기 위해 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 모든 분석은 양측성 확률로 시행했으며, 유의수준(p-value)은 0.05로 하였다.

결 과

임상적 특성

환자군과 정상 대조군 사이의 인구학적 및 임상적 특성은 표 1과 같다. 연구에 참여한 환자들은 총 84명, 평균 나이가 49.3±11.6세(남 47.9±11.3, 여 51.0±11.9)이며, 남자가 47명

(56.0%), 여자가 37명(44.0%)으로 교육받은 기간이 12.8년(남 12.6, 여 13.1), 처음 조현병을 진단 받은 나이는 평균 26.0세(남 24.9, 여 27.6), 유병 기간은 평균 23.0년(남 23.0, 여 22.9)이었다. 환자군 중 현재 흡연자는 33명(39.3%, 남 30명, 여 3명), 과거 흡연자는 9명(10.7%, 남 7명, 여 2명), 평생 비흡연자는 42명(50.0%, 남 10명, 여 32명)이었다. 대조군은 총 81명으로 평균 나이가 42.5±11.2세(남 42.4±12.0, 여 42.6±10.4)이며, 남자가 41명(50.6%), 여자가 40명(49.4%)으로 교육받은 기간은 15.1년(남 14.5, 여 15.0)이었다. 대조군 중 현재 흡연자는 18명(22.2%, 남 18명, 여 0명), 과거 흡연자는 8명(8.3%, 남 8명, 여 0명), 평생 비흡연자는 55명(67.9%, 남 15명, 여 40명)이었다. 정상 대조군과 환자군 사이에 성별의 비율은 차이가 없었으나($p=0.534$), 환자군이 연령과 현재 흡연자 비율이 더 높았고, 교육 연한은 더 짧았다(각각 $p<0.0001$, $p=0.046$, $p<0.0001$). 대조군에서는 연령, 성별, 흡연 여부, 교육 기간, 모두 비만과 연관성이 나오지 않았다. ANCOVA test를 통해 나이와 교육 기간을 보정하여 환자군과 대조군의 BMI를 비교한 결과 환자군의 BMI 평균은 24.3±3.8 kg/m²(남 24.6±3.7, 여 24.1±3.9),

대조군의 BMI 평균은 22.8±3.1 kg/m²(남 23.8±3.0, 여 21.9±3.0)으로 환자군의 BMI가 더 높았다($p=0.043$). 비만인 비율도 환자군에서는 34명[40.5%, 남 22(47.0%), 여 12(37.0%)]으로 대조군 19명[23.5%, 남 11(26.8%), 여 8(20.0%)]에 비해 높았다($p=0.021$). 대조군에서는 여자가 남자보다 BMI 평균이 낮은 것으로 나왔으며($p=0.004$), 환자군 내에서는 성별에 따른 평균 BMI 차이는 없었다($p=0.542$)(표 1). 환자군의 혈중 총 콜레스테롤 농도는 177.2±35.5 mg/dL(남 169.8±35.0, 여 186.6±34.3)였고, 공복 혈당은 92.9±25.8 mg/dL(남 90.6±26.7, 여 95.8±24.5)였다. 혈중 콜레스테롤치의 경우 여자가 남자보다 높은 것으로 나왔다($p=0.030$). 환자군 중 당뇨를 진단 받아 치료 중인 사람은 15명(남 10, 여 5), 고혈압 약물 복용 중인 사람은 6명(남 2, 여 4)이었다(표 2). 환자군 내에서 비만인 군과 그렇지 않은 군의 특성을 비교했을 때, 비만인 군이 처음 조현병을 진단 받은 시기가 그렇지 않은 군에 비해 더 빨랐고(비만 25.6±6.0, 비만이 아닌 군 26.2±9.5, $p=0.025$), 그 외 다른 특성들은 차이가 없었다(표 3).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients and control subjects

	Control (n=81)	Schizophrenia (n=84)	p-value*
Age (years)	42.5±11.2	49.3±11.6	<0.0001†
Sex, n (%)			0.534
Male	41 (50.6)	47 (56.0)	
Female	40 (49.4)	37 (44.0)	
Years of education	15.1±2.9	12.8±2.9	<0.0001†
Smoking status, n (%)			0.046‡
Current smokers	18 (22.2)	33 (39.3)	
Male	18 (43.9)	30 (63.8)	
Female	0 (0)	3 (8.1)	
Former smokers	8 (8.3)	9 (10.7)	
Male	8 (19.5)	7 (14.9)	
Female	0 (0)	2 (5.4)	
Non-smokers	55 (67.9)	42 (50.0)	
Male	15 (36.6)	10 (21.3)	
Female	40 (100)	32 (86.5)	
BMI (kg/m ²)	22.8±3.1	24.3±3.8	0.043††
Male	23.8±3.0	24.6±3.7	
Female	21.9±3.0	24.1±3.9	
Obesity, n (%)			0.021†
Obese	19 (23.5)	34 (40.5)	$\chi^2=5.478$
Not obese	62 (76.5)	50 (59.5)	RR=2.219, CI 1.131–4.353
Medication type, n (%)			
Atypical AP monotherapy		41 (48.8)	
Polytherapy		43 (51.2)	
CPZ equivalent (mg)		656.1±362.6	

Values are mean±SD or n (%). Polytherapy : Atypical antipsychotics+atypical antipsychotics or typical antipsychotics. * : Independent t-test for continuous variables and chi-square or Fisher's exact test for categorical variables, † : Analysis of covariance test, †† : p-value<0.05. AP : Antipsychotics, CPZ : Chlorpromazine, BMI : Body mass index, SD : Standard deviation, RR : Relative risk

비만도와 정신병리학적 특성의 상관관계

표 2에 제시되어 있듯이 환자군의 PANSS 점수 양성 척도(positive scale) 총점, 음성 척도(negative scale)의 평균은 각각 24.0 ± 7.2 (남 23.3 ± 6.9 , 여 24.9 ± 7.6), 25.1 ± 8.6 (남 26.7 ± 8.6 , 여 23.1 ± 8.2)이었다. PANSS 종합 척도(composite scale)는 평균 -1.1 ± 10.8 (남 -3.4 ± 10.5 , 여 1.7 ± 10.7)이고 일반정신병리(general psychopathology scale)는 평균 45.0 ± 10.3 (남 45.9 ± 10.4 , 여 43.8 ± 10.3)이었다. PANSS 총점은 평균 94.1 ± 20.6 (남 96.0 ± 20.7 , 여 91.8 ± 20.5)이었다. 환자군의 GAF 점수는 평균 30.2 ± 7.9 (남 30.2 ± 8.0 , 여 43.8 ± 10.3), BPRS 총점 평균은 32.5 ± 11.5 (남 32.5 ± 11.8 , 여 32.5 ± 11.2)였다. 환자군에서

PANSS 개별 항목별로 Mann-Whitney U test를 이용해 비교해 보면 양성 증상 척도에서는 3번 환각행동(P3), 6번 의심/피해감(P6)과 양성 증상 척도 총점이 비만인 군에서 그렇지 않은 군보다 낮은 것으로 나타났다(P3 : $p=0.042$, P6 : $p=0.009$, P total : $p=0.032$). 음성 증상 척도에서는 4번 수동적/무감동적 사회적 위축(N4)이 비만인 군이 그렇지 않은 군보다 낮은 것으로 나타났다($p=0.024$). PANSS 총점도 비만인 군이 그렇지 않은 군보다 낮은 것으로 나타났다($p=0.040$). 또, GAF score도 비만인 군에서 더 좋은 것으로 나타났고($p=0.008$), 통계적으로 유의하지 않았으나 BPRS score도 비만인 군이 더 낮은 경향이 나타났다($p=0.051$)(그림 1). 환자군 내에서 남자와 여

Table 2. Clinical characteristics and psychopathology of schizophrenia patients

	Total (n=84)	Male (n=47)	Female (n=37)	p-value*
PANSS				
Positive scale	24.0 ± 7.2	23.3 ± 6.9	24.9 ± 7.6	0.322
Negative scale	25.1 ± 8.6	26.7 ± 8.6	23.1 ± 8.2	0.071
Composite scale	-1.1 ± 10.8	-3.4 ± 10.5	1.7 ± 10.7	0.013†
General psychopathology	45.0 ± 10.3	45.9 ± 10.4	43.8 ± 10.3	0.208
Total	94.1 ± 20.6	96.0 ± 20.7	91.8 ± 20.5	0.357
GAF	30.2 ± 7.9	30.2 ± 8.0	43.8 ± 10.3	0.463
BPRS	32.5 ± 11.5	32.5 ± 11.8	32.5 ± 11.2	0.984
Total cholesterol (mg/dL)	177.2 ± 35.5	169.8 ± 35.0	186.6 ± 34.3	0.030†
Glucose (mg/dL)	92.9 ± 25.8	90.6 ± 26.7	95.8 ± 24.5	0.361
Obesity, n (%)				0.263
Obese	34 (40.5)	22 (46.8)	12 (32.4)	
Not obese	50 (59.5)	25 (53.2)	25 (67.6)	
DM, n (%)	15 (17.9)	10 (21.3)	5 (13.5)	
HTN, n (%)	6 (7.1)	2 (4.3)	4 (10.8)	

Values are mean \pm SD or n (%). *: Nonparametric test (Mann-Whitney U test) for ordinal variables, chi-square or Fisher's exact test for categorical variables, †: p-value<0.05. PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, GAF : Global Assessment of Functioning Scale, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, DM : Diabetes mellitus, HTN : Hypertension, SD : Standard deviation

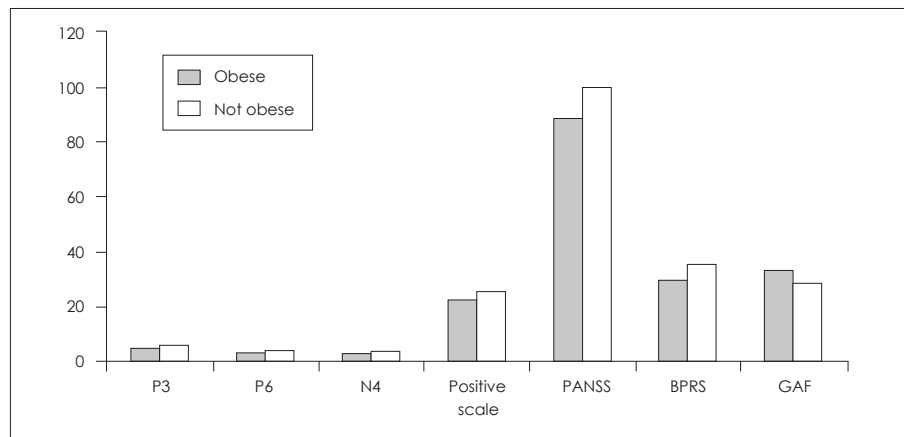


Fig. 1. Comparisons of weight status on PANSS scores, BPRS score, and GAF (between obese and not obese patients). P : PANSS positive scale, P3 : hallucinatory behavior ($Z=-2.036$, $p=0.042$), P6 : suspiciousness/persecution ($Z=-2.611$, $p=0.009$), Positive scale : PANSS positive scale total ($Z=-2.141$, $p=0.032$), N : PANSS negative scale, N4 : passive/apathetic social withdrawal ($Z=-2.262$, $p=0.024$), PANSS : PANSS total score ($Z=-2.056$, $p=0.040$), GAF : ($Z=-2.649$, $p=0.008$), BPRS score : ($Z=-1.952$, $p=0.051$). PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, GAF : Global Assessment of Functioning Scale, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale.

자로 나누어 각각 집단 내에서 비만 여부에 따라 정신병리의 심각도가 달라지는지 살펴본 결과 남자에서는 양성 척도에서는 의심/피해감(P6 : $p=0.030$), 음성 척도에서 감정적 위축(N2 : $p=0.021$), 빈약한 신뢰감(N3 : $p=0.004$), 수동적/무감동적 사회적 위축(N4 : $p=0.005$), 추상적 사고의 장애(N5 : $p=0.033$)가 비만인 군이 더 낮았다. 일반병리항목에서는 신체적 관심(G1 : $p=0.045$), 죄책감(G3 : $p=0.037$)은 비만인 군이 더 높았고, 긴장(G4 : $p=0.042$), 몰두행동(G15 : $p=0.012$), 능동적인 사회적 회피(G16 : $p=0.049$)는 비만인 군이 더 낮았다. 음성 증상 척도 총점은 비만인 군이 더 낮았고($p=0.015$), GAF score는 비만인 군이 더 높았으며($p=0.008$), PANSS 총점과 BPRS 총점은 비만인 군이 더 낮았다($p=0.005$, $p=0.040$)(그림 2). 여자에서는 비만 여부에 따라 유의한 차이가 발견된 항목이 없었다.

Multiple regression 결과 조현병을 진단 받은 나이와 비만 여부가 PANSS 총점 변이의 12.6%를 예측할 수 있었다($R^2=0.126$, $F(2,76)=5.478$, $p=0.006$). 비만과($\beta=-0.26$, $p=0.017$) 조현병을 처음 진단 받은 나이가($\beta=-0.25$, $p=0.024$) PANSS 총점에 음(-)의 영향을 주는 것으로 나타났다. 또 마찬가지로 조현병을 진단 받은 나이와 비만 여부가 GAF score 변이의 13.8%를 설명할 수 있었으며($R^2=0.138$, $F(2,76)=5.968$, $p=0.004$), 비만과($\beta=0.30$, $t=2.776$, $p=0.007$) 조현병을 처음 진단 받은 나이가($\beta=0.23$, $t=2.13$, $p=0.036$) GAF score에 양(+)의 영향을 주는 것으로 나타났다. 또, 비만과 성별이 PANSS 음성 증상의 변이의 13.1%를 설명할 수 있었고($R^2=0.131$, Adjusted

$R^2=0.109$, $F(2,76)=5.750$, $p=0.005$), 여자인 경우($\beta=-0.31$, $t=-2.82$, $p=0.006$), 비만인 경우가($\beta=-0.25$, $t=-2.29$, $p=0.025$) PANSS 음성 증상에 음(-)의 영향을 미치는 것으로 나타났다(표 4).

환자군 모두 risperidone, paliperidone, blonanserin, amisulpride, zotepine, quetiapine, olanzapine, clozapine, aripiprazole 등의 비정형항정신병약물을 한 가지 이상 투약하고 있었으며, haloperidol, chlorpromazine, sulpiride 등의 정형항정신병약물 중 한 종류나 비정형항정신병약물을 추가로 병용하고 있는 경우가 43명(51.2%)이었다(표 1). Clozapine, olanzapine 투약 여부에 따른 비만율의 차이는 없었다(clozapine : $p=0.075$, olanzapine : $p=0.819$, clozapine or olanzapine : $p=0.261$)(표 3). 비정형항정신병약물 중 체중 증가가 없거나 적은 것으로 알려진 aripiprazole³⁴⁾만 단독으로 투약한 경우는 1명에 불과해 통계적 차이를 보기는 어려웠다. 비만인 군과 비만이 아닌 군이 투여한 항정신병약물의 용량(chlorpromazine 등가 용량)도 차이가 없었다($p=0.631$)(표 3).

고 찰

본 연구 결과 환자군의 평균 BMI가 정상 대조군보다 높은 것으로 나타났다. 이는 이전 연구들^{2,35)}과 일치하는 결과로, 비만 유병률도 정상 대조군의 23.5%보다 높은 40.5%로 나타났다. 이는 2012년 건강검진통계연보³⁶⁾에 수록된 대한민국

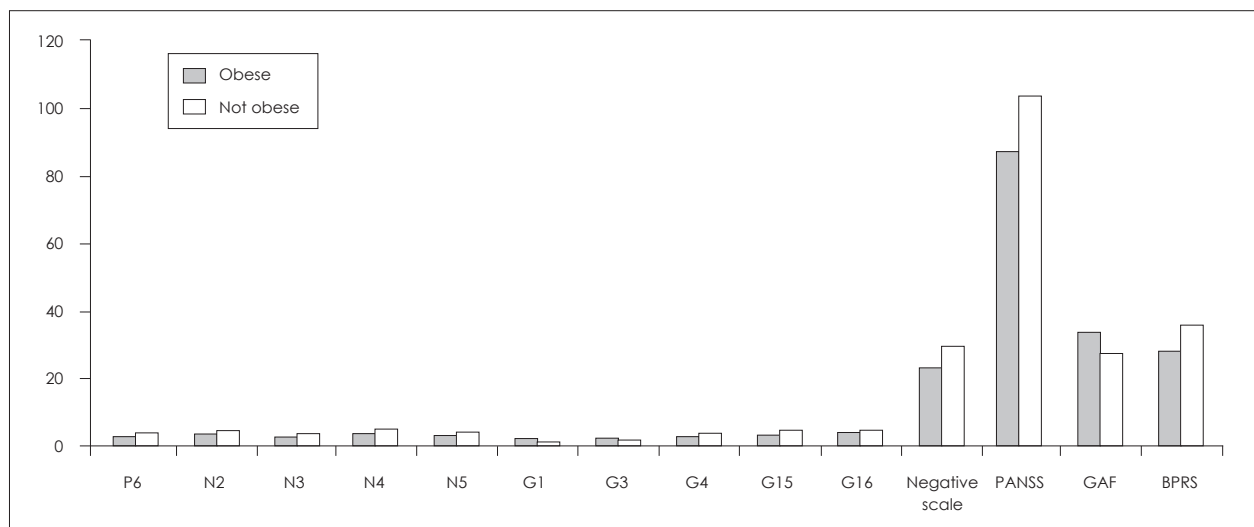


Fig. 2. In male patients : comparisons of weight status on PANSS scores, BPRS score, and GAF (between obese and not obese male patients). In female patients, no differences observed between obese and not obese female patients. P : PANSS positive scale, P6 : suspiciousness/persecution ($Z=-2.172$, $p=0.030$), N : PANSS negative scale, N2 : emotional withdrawal ($Z=-2.027$, $p=0.021$), N3 : poor rapport ($Z=-2.624$, $p=0.004$), N4 : passive/apathetic social withdrawal ($Z=-2.551$, $p=0.005$), N5 : difficulty in abstract thinking ($Z=-1.840$, $p=0.033$), G : general psychopathology, G1 : somatic concern ($Z=-1.697$, $p=0.045$), G3 : guilt feelings ($Z=-1.804$, $p=0.037$), G4 : tension ($Z=-1.735$, $p=0.042$), G15 : preoccupation ($Z=-2.253$, $p=0.012$), G16 : active social avoidance ($Z=-1.662$, $p=0.049$), Negative scale : PANSS negative scale total ($Z=-2.444$, $p=0.015$), PANSS : PANSS total score ($Z=-2.794$, $p=0.005$), GAF : ($Z=-2.646$, $p=0.008$), BPRS score : ($Z=-2.049$, $p=0.040$). PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, GAF : Global Assessment of Functioning Scale, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale.

Table 3. Demographic and clinical characteristics of the obese patients and not obese patients

	Obese (n=34)	Not obese (n=50)	p-value*
Age (years)	50.4±12.3	48.5±11.2	0.326
Sex, n (%)			0.534
Male	22 (64.7)	25 (50.0)	
Female	12 (35.3)	25 (50.0)	
Years of education	13.4±3.3	12.4±2.5	0.054
Duration of illness	24.4±11.2	22.0±10.5	0.714
Onset age	25.6±6.0	26.2±9.5	0.025†
Smoking status, n (%)			0.730
Current smokers	15 (44.1)	18 (36.0)	
Male	15 (100)	15 (83.3)	
Female	0 (0)	3 (16.7)	
Former smokers	3 (8.8)	6 (12.0)	
Male	3 (100)	4 (66.7)	
Female	0 (0)	2 (33.3)	
Non-smokers	16 (47.1)	26 (52.0)	
Male	4 (25.0)	6 (23.1)	
Female	12 (75.0)	20 (76.9)	
Medication type, n (%)			0.532
Atypical AP monotherapy	18 (43.9)	23 (56.1)	
Polytherapy	16 (37.2)	27 (62.8)	
CPZ equivalent (mg)	569.9±330.1	714.8±375.1	0.631
Clozapine, n (%)	6 (17.6)	18 (36.0)	0.075
Male	5 (22.7)	12 (48.0)	
Female	1 (8.3)	6 (24.0)	
Olanzapine, n (%)	11 (32.4)	15 (30.0)	0.819
Male	8 (36.4)	5 (20.0)	
Female	3 (25.0)	10 (40.0)	
Clozapine or olanzapine, n (%)	17 (50.0)	32 (64.0)	0.261

Values are mean±SD or n (%). Polytherapy : atypical antipsychotics+atypical antipsychotics or typical antipsychotics. * : Independent t-test for continuous variables and chi-square or Fisher's exact test for categorical variables, † : p-value<0.05. AP : Antipsychotics, CPZ : Chlorpromazine, SD : Standard deviation

Table 4. Multiple regressions modeling for psychopathology

Dependent variable	Independent variable	Unstandardized coefficient		Standardized coefficient	t-value	p-value	Collinearity statistics	
		β	Std.Error	β			Tolerance	VIF
PANSS*	(Constant)	114.61	7.67		14.94	<0.0001		
	Obesity	-11.31	4.62	-0.26	-2.45	0.017	0.999	1.001
	Onset age	-0.62	0.27	-0.25	-2.30	0.024	0.999	1.001
PANSS negative†	(Constant)	28.60	1.46		19.65	<0.0001		
	Sex	-5.19	1.84	-0.31	-2.82	0.006	0.976	1.024
	Obesity	-4.31	1.88	-0.25	-2.29	0.025	0.976	1.024
GAF‡	(Constant)	22.89	2.78		8.25	<0.0001		
	Obesity	4.65	1.67	0.30	2.78	0.007	0.999	1.001
	Onset age	0.21	0.10	0.23	2.13	0.036	0.999	1.001

Stepwise method used. * : R²=0.126, Adjusted R²=0.103, df=2, 76, F=5.478, Sig=0.006, † : R²=0.131, Adjusted R²=0.109, df=2, 76, F=5.750, Sig=0.005, ‡ : R²=0.138, Adjusted R²=0.113, df=2, 76, F=5.968, Sig=0.004. Std.Error : Standard error, VIF : Variance inflation factor, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, GAF : Global Assessment of Functioning Scale

성인 비만을 32.6%와 비교해도 높은 수치이며, 아시아인들을 대상으로 한 이전 연구들^{1,2)}보다 높은 수치이다.

본 연구에서 비만인 경우 PANSS 총점, PANSS 음성 증상 점수가 비만인 환자들보다 낮은 경향을 보였고, GAF score는 높은 경향을 보였다. 개별 척도 항목별로 살펴 보면 비만인 군이 그렇지 않은 군보다 의심/피해감(P6), 수동적, 무감동적 사회적 위축(N4)이 낮게 나온 결과는 Subramaniam 등²⁾과 일치한다. 비만일수록 정신병리가 심하지 않은 것으로 나온 결과는 이전 연구 결과^{2,17,19,20)}에서도 나타나듯이 항정신병약물에 대한 반응이 체중 증가와 연관되어 있을 가능성이 설명할 수 있다. Clozapine을 투약한 경우에서 체중의 증가가 정신병리가 더 크게 호전되는 것과 연관이 있다는 연구들²¹⁻²³⁾이 있으며 유사한 연구 결과가 olanzapine에 대한 연구에서도 보고되었다.^{23,24)} Sharma 등²⁵⁾이 15개의 개별 연구들을 검토한 논문에서도 이러한 경향성은 유지되고 있다. 이에 대한 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나 여러 가설들이 제시되어 있다. 조현병 환자에서 비만과 연관된 것으로 알려진 insulin과 insulin like growth factor-1의 농도가 비정상적인 것이 발견되는데, 이는 clozapine, olanzapine 등의 약물 치료를 받은 환자들뿐만 아니라, 치료 받지 않은 환자들에서도 발견되는 것으로 보고되었다.³⁷⁾ Girgis 등³⁸⁾은 항정신병약물이 D2 수용체에 작용할 뿐만 아니라 insulin signaling pathway를 통해서도 작용을 한다는 모델을 제시했다. 또, 식욕을 조절하는 주요한 호르몬들인 leptin, ghrelin이 조현병 환자에서 비정상적으로 조절되는 것이 체중 증가의 요인이 되며, 항정신병약물 투약시 이들 호르몬의 농도가 변화한다는 연구 결과들이 있다.^{39,40)}

본 연구에서는 항정신병약물 용량이 비만과의 연관성이 없는 것으로 나타났으며 이는 이전 연구들과 일치하는 결과이다.²⁴⁾ 항정신병약물의 종류도 비만도 차이에 영향을 주지 않는 것으로 나왔는데, 이는 olanzapine, clozapine 등의 비정형항정신병약물이 체중 증가가 더 크다는 이전 연구결과⁴²⁾와 다른 결과이다. 장기 치료에서는 단기 치료와 달리 약물의 종류에 따른 체중 증가의 차이가 없다는 연구 결과⁴³⁾도 있어 치료 기간 차이의 영향이 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 환자군에서 남녀별로 각각 비만 여부에 따른 정신병리의 심각도를 살펴보았을 때, 남자에서는 비만인 군이 전반적으로 그렇지 않은 군보다 심각도가 낮은 것으로 나왔으나 여자에서는 차이가 없었다. 항정신병약물이 성별에 따라 약물역동학적 차이가 있어 그에 따른 체중 증가 등 부작용이 남녀 간 차이가 난다는 연구^{44,45)}들이 있으나, 여성에서 항정신병약물에 의한 체중 증가의 크기에 대해서는 서로 상반되는 결과를 보고한 연구들이 있어 이에 대해서는 좀 더 연구

가 필요할 것으로 생각된다.⁴⁵⁻⁴⁹⁾ 또, 본 연구에서 환자군을 남녀별로 나누었을 때 표본 수가 각각 47명, 37명으로 각각의 집단 내에서 비만과 비만이 아닌 경우를 비교할 때 표본 수가 적은 것을 감안하여 결과를 해석해야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점을 살펴보면, 첫째, 본 연구에서 비만을 측정하는 방법으로 BMI만을 사용한 점이다. 대사증후군은 높은 BMI뿐만 아니라 증가된 혈당, 혈중 지질 농도 등과도 연관이 되는데, 본 연구 환자군의 평균 혈당은 정상 범위였고 케톤혈증, 당뇨병발병증과 같은 고혈당으로 인한 합병증은 관찰되지 않았다. 또, 총콜레스테롤 수치의 경우도 임상적으로 의미 있는 고지혈증 범위에 속한 환자는 2명뿐이어서 본 연구에서 혈당, 혈중 지질 농도가 의미 있는 영향을 주지 않는 것으로 생각된다. 두 번째, 본 연구에서는 정상대조군, 환자군 모두에서 식이나 신체 활동량에 대한 조사를 하지 않았다. 또, 횡단면적 연구 설계로 인해 항정신병약물 치료와 체중 증가 사이의 인과 관계를 명확히 볼 수 없는 한계가 있다. 다만, 연구 참여 환자들 중 58명(69.0%)이 6개월 이상 입원 치료를 받고 있었으며, 비만인 군이 오히려 음성 증상이 더 심한 것으로 나온 결과로 미루어 볼 때 활동량의 차이는 환자군의 체중 분포에 큰 영향을 주지 않았을 가능성이 있다. 세 번째, 본 연구 결과가 이전의 연구들과 유사하지만 본 연구에서는 입원 환자군만 대상으로 하고 외래 환자군이 포함되지 않아 일반화에는 한계가 있다. 반면에 재원 일수가 33일인 환자 1명을 제외한 나머지는 50일 이상 입원한 환자들로 충분한 기간 항정신병약물 투약 기간을 가졌으며, 외래 환자군 대상 연구의 약점인 약물 순응도 문제를 배제할 수 있는 장점이 있었다.

결론

본 연구는 조현병 환자군과 정상 대조군 사이의 비만도 차이와 함께 비만도가 환자의 정신병리적 특성 및 중증도와 연관되어 있는지를 알아보고자 하였다. 그 결과, 조현병 환자군에서 정상 대조군보다 더 높은 BMI와 비만을 보였으며, 조현병 환자군 내에서는 비만인 경우 정신병리가 덜한 것으로 나왔다. 개별 정신병리 항목에서는 환각행동(P3), 의심/피해감(P6), 수동적, 무감동적 사회적 위축(N4)이 낮게 나왔다. 약물의 종류나 용량은 비만 여부와 연관성이 없는 것으로 나타났다. 환자군 내에서 BMI와 정신병리의 심각도가 음의 상관관계를 가졌는데 그 이유에 대해서는 여러 가설들이 있으나 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또, 이러한 경향이 항정신병약물의 영향인지 아니면 약물과 무관한 환자의 특성인지에 대해서도 연구가 필요할 것으로 보인다. 이전에도 국내

조현병 환자군의 비만을, 대사질환 유병률 등에 대한 연구^{46,50)}는 있었으나 국내 조현병 환자군에서 비만도와 정신 병리와의 연관성을 살펴본 논문이라는 데 본 논문의 의의가 있다.

중심 단어 : 조현병 · 비만 · 정신병리 · 중증도.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Hsiao CC, Ree SC, Chiang YL, Yeh SS, Chen CK. Obesity in schizophrenic outpatients receiving antipsychotics in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:403-409.
- Subramaniam M, Lam M, Guo ME, He VY, Lee J, Verma S, et al. Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:40-46.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-1529.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
- Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:575-579.
- Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-760.
- Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Hispanic and Non-Hispanic Patients with Schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:74-77.
- Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013;170:265-274.
- Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1422-1427.
- Henderson DC. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 12:18-26.
- Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:4-14.
- Vancampfort D, Probst M, Sweers K, Maurissen K, Knapen J, De Hert M. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self-perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:423-430.
- McCreddie RG; Scottish Schizophrenia Lifestyle Group. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry* 2003;183:534-539.
- Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27-35.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
- Yang Y, Li W, Zhao J, Zhang H, Song X, Xiao B, et al. Association between ghrelin gene (GHRL) polymorphisms and clinical response to atypical antipsychotic drugs in Han Chinese schizophrenia patients. *Behav Brain Funct* 2012;8:11.
- Wofford MR, King DS, Harrell TK. Drug-induced metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:114-119.
- Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D, et al. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2011;128:166-170.
- Venkatasubramanian G, Rao NP, Arasappa R, Kalmady SV, Gangadhar BN. A Longitudinal Study of Relation between Side-effects and Clinical Improvement in Schizophrenia: Is There a Neuro-metabolic Threshold for Second Generation Antipsychotics? *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:24-27.
- Bai YM, Lin CC, Chen JY, Lin CY, Su TP, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry* 2006;163:1276-1279.
- Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr Res* 2003;59:19-27.
- Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:244-251.
- Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001;62:231-238.
- Sharma E, Rao NP, Venkatasubramanian G3. Association between antipsychotic-induced metabolic side-effects and clinical improvement: a review on the Evidence for "metabolic threshold". *Asian J Psychiatr* 2014;8:12-21.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- Lee JS, Shin CI, Kim BT, Lee KW, Park HS. Effect of Weight Reduction on Obesity-specific Quality of Life (QOL) in Obese Subjects. *Korean J Obes* 2006;15:106-113.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
- Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-771.
- Patel MX, Arista IA, Taylor M, Barnes TR. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. *Schizophr Res* 2013;149:141-148.
- Yang J, Bahk WM, Cho HS, Jeon YW, Jon DI, Jung HY, et al. Efficacy and tolerability of Blonanserin in the patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, risperidone-compared trial. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:169-175.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-667.
- Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:73-96.
- Melkersson K, Persson B. Association between body mass index and insulin receptor substrate-4 (IRS-4) gene polymorphisms in patients with schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:634-640.
- National Health Insurance Service. 2012 National Health Screening Statistical Yearbook. Seoul: National Health Insurance Service;2013.
- Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirhall J, Gangadhar BN, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naive schizophrenia. *Am J*

- Psychiatry 2007;164:1557-1560.
- 38) Girgis RR, Javitch JA, Lieberman JA. Antipsychotic drug mechanisms: links between therapeutic effects, metabolic side effects and the insulin signaling pathway. *Mol Psychiatry* 2008;13:918-929.
- 39) Sentissi O, Epelbaum J, Olié JP, Poirier MF. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophr Bull* 2008;34:1189-1199.
- 40) Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Shetty TK, Gangadhar BN. A longitudinal study on the impact of antipsychotic treatment on serum leptin in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:288-292.
- 41) Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Knapen J, De Herdt A, De Hert M. The functional exercise capacity is correlated with global functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:382-387.
- 42) Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19 Suppl 1:1-93.
- 43) Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Hietala J. Body mass index and functioning in long-term schizophrenia. Results of the DSP project. *Eur Psychiatry* 2007;22:313-318.
- 44) Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Hinterhuber H, Marksteiner J. [Differences between men and women in side effects of second-generation antipsychotics]. *Nervenarzt* 2007;78:45-52.
- 45) Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006;29:587-598.
- 46) Roh J, Cho YS, Cho AH. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Inpatients with Schizophrenia. *Korean J Biol Psychiatry* 2011;18:46-54.
- 47) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2006;13:202-208.
- 48) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Saito M, Furukori H, Nakagami T, et al. Body mass index and quality of life among outpatients with schizophrenia in Japan. *BMC Psychiatry* 2013;13:108.
- 49) Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pardo-García G, Amado JA, García-Unzueta MT, Tabares-Seisdedos R, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:41-51.
- 50) Kang SH, Kim KH, Kang GY, Lee KH, Kim KK, Soh M, et al. Cross-sectional prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;128:179-181.